

PCT/JP 00/03456

29.05.00

4 日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1999年 6月 2日

REC'D 21 JUL 2000

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第155503号

WIPO

PCT

出願人  
Applicant(s):

塩野義製薬株式会社

09/980578

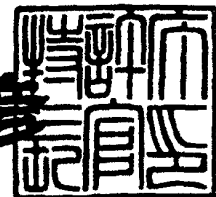
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3049118

【書類名】 特許願

【整理番号】 A006017

【提出日】 平成11年 6月 2日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D307/02

【請求項の数】 7

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊能郡能勢町野間大原 1 2 5

    【氏名】 上仲 正朗

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府大阪市港区波除 5-1-15-301

    【氏名】 菅田 良英

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県三田市ゆりのき台 4-29-4

    【氏名】 長井 正彦

【特許出願人】

    【識別番号】 000001926

    【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100108970

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 山内 秀晃

    【電話番号】 06-6455-2056

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 044602

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

特平 1 1 - 1 5 5 5 0 3

【包括委任状番号】 9720909

【ブルーフの要否】 要

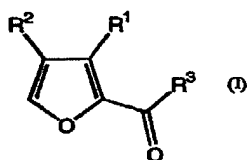
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) :

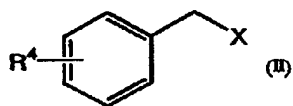
【化 1】



(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、またはハロゲンを表わし、 $R^3$ はアルキルまたはアルコキシを表わす)

で示される化合物に、式 (II) :

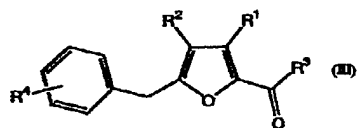
【化 2】



(式中、 $R^4$ は水素、アルキル、アルコキシ、またはハロゲンを表わし、Xはハロゲンを表わす)

で示される化合物を、ルイス酸の存在下で反応させることを特徴とする、式 (I I) :

【化 3】



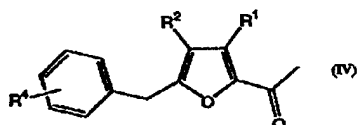
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は前記と同意義である)  
で示される化合物の製造法。

【請求項 2】 反応溶媒が塩化メチレンである請求項 1 記載の製造法。

【請求項 3】  $R^3$  がメチルである請求項 1 または 2 記載の製造法。

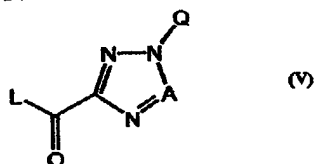
【請求項 4】 請求項 3 記載の方法により式 (I V) :

【化 4】



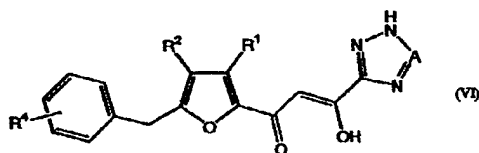
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^4$  は前記と同意義である) で示される化合物を得、  
該式 (I V) で示される化合物に、式 (V) :

【化 5】



(式中、A は CH または N、Q は保護基、L は脱離基を表わす) で示される化合物を、塩基の存在下反応させ、次いで Q を脱保護することを特徴とする、式 (V I) :

【化 6】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および A は前記と同意義である) で示される化合物の製造法。

【請求項 5】  $R^1$  および  $R^2$  が水素であり、 $R^4$  がハロゲンである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 6】  $R^4$  が 4-フルオロである請求項 5 に記載の製造法。

【請求項 7】 A が CH である請求項 5 または 6 に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来技術】

2-アシル-5-アルキルフラン誘導体は、2-アルキルフラン誘導体にフリーデルクラフツ反応によりアシルを導入することによって製造できることが知られている（特公平 7-78056、特公平 7-78056、特開平 61-53275）。

2-アルキルフラン誘導体は、フラン誘導体にフリーデルクラフツ反応によりアルキルを導入することによって製造できることが知られている（Chem. France . 1962, 1166）。

しかし、上記の文献には、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造法は記載されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

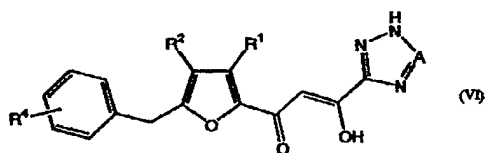
2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の工業的かつ商業的な製造法を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】

式 (VI) :

【化 7】



( $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、またはハロゲンを表わし、AはCHまたはNを表わす)

で示される化合物は、HIVのインテグラーゼを阻害することにより、抗HIV活性を発揮する。

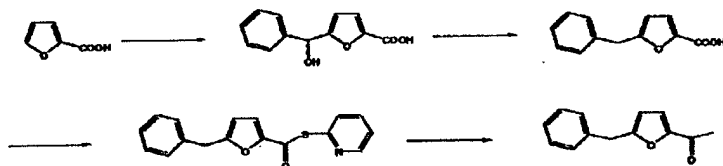
従って、式(VI)で示される化合物の中間体である2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体は、有用な化合物であり、工業的かつ商業的に製造する必要がある。

【0005】

2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の製造としては、例えば、以下の方法が考えられる。

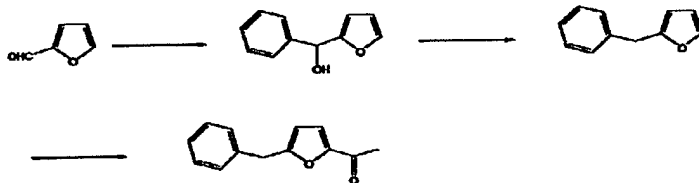
A)

【化8】



B)

【化9】



【0006】

A) は、2-フロイックアシッドを出発原料として、ベンズアルデヒドとカップリングし、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、カルボキシを2-ピリジンチオエステルとし、メチルマグネシウムブロミドを反応させ、2-アセチル-5-ベンジルフランを製造する方法である。この方法では、カルボキシをアセチルに変換するのに、最終的に不要である2-ピリジンチオエステルを経由する必要がある。

る。

【0007】

B) は、フルフラールを出発原料として、フェニルマグネシウムブロミドを反応させ、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、フリーデルクラフツ反応を行い、2-アセチル-5-ベンジルフランを製造する方法である。この方法の最終工程では、フリーデルクラフツ反応を用いる必要があり、フリーデルクラフツ反応は酸性条件下で行う必要がある。しかし、酸性条件下では、2-ベンジルフランは不安定であり、収率良く2-アセチル-5-ベンジルフランを製造することができない。

【0008】

また、A)、B) とともに、工程数、試薬数が多く、工業的かつ商業的に2-アセチル-5-ベンジルフラン誘導体を製造することができない。

【0009】

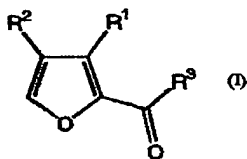
本発明者は、上記A) およびB) の問題点を解決し、2-アシルフラン誘導体にフリーデルクラフツ反応を行うことによって、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体を、工業的かつ商業的に製造することができることを見出した。

【0010】

すなわち、本発明は、

1) 式(I) :

【化10】

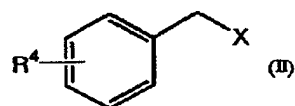


(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、またはハロゲンを表わし、 $R^3$  はアルキルまたはアルコキシを表わす)

で示される化合物に、式(II) :



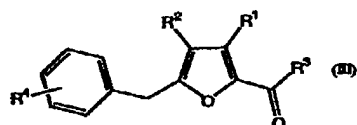
【化 1 1】



(式中、 $R^4$ は水素、アルキル、アルコキシ、またはハロゲンを表わし、Xはハロゲンを表わす)

で示される化合物を、ルイス酸の存在下で反応させることを特徴とする、式 (I I) :

【化 1 2】

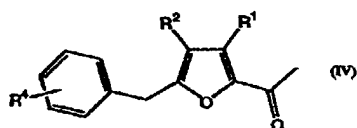


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法。

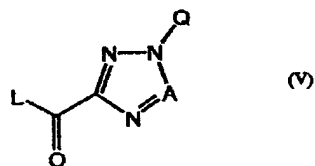
- 2) 反応溶媒が塩化メチレンである上記 1) 記載の製造法。
- 3)  $R^3$ がメチルである上記 1 または 2) 記載の製造法。
- 4) 上記 3) 記載の方法により式 (I V) :

【化 1 3】



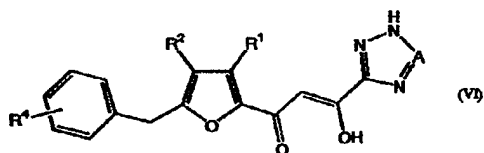
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ は前記と同意義である) で示される化合物を得、  
該式 (I V) で示される化合物に、式 (V) :

【化 1 4】



(式中、AはCHまたはNを表わし、Qは保護基を表わし、Lは脱離基を表わす)で示される化合物を、塩基の存在下反応させ、次いでQを脱保護することの特徴とする、式(VI)：

【化15】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、およびAは前記と同意義である)で示される化合物の製造法。

5)  $R^1$ および $R^2$ が水素であり、 $R^4$ がハロゲンである上記1)～4)のいずれかに記載の製造法。

6)  $R^4$ が4-フルオロである上記5)に記載の製造法。

7) AがCHである上記5)または6)に記載の製造法。

に関する。

【0011】

アルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルなどが挙げられる。特に、メチル、エチルが好ましい。

【0012】

アルコキシとは、炭素数1～4個の直鎖状または分枝状のアルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

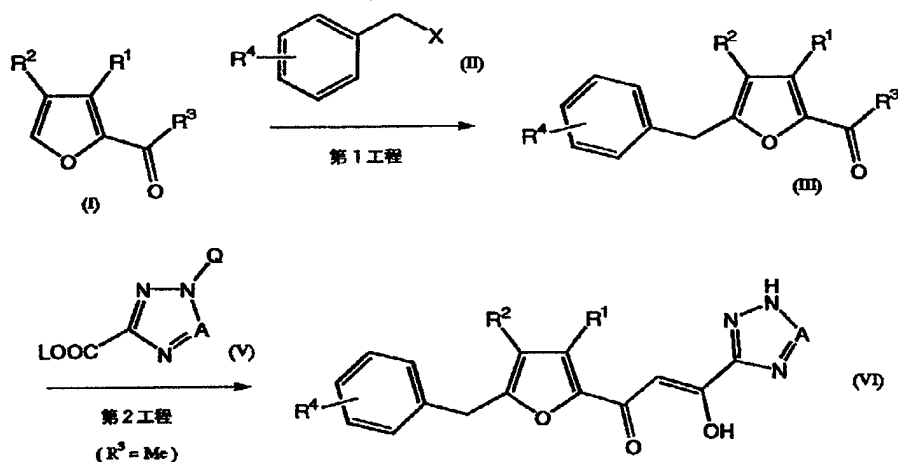
【0013】

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、よう素を意味する。

【0014】

【発明の実施の形態】

【化16】



(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Q、L、およびAは前記と同意義である。)

【0015】

# 第1工程

2-アシルフラン誘導体から2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体を製造する工程である。

式(I)で示される化合物としては、2-アセチルフラン、2-アセチル-3-メチルフラン、2-アセチル-4-メチルフラン、2-アセチル-3,4-ジメチルフラン、2-アセチル-3-メトキシフラン、2-アセチル-4-メトキシフラン、2-アセチル-3,4-ジメトキシフラン、2-アセチル-3-クロロフラン、2-アセチル-4-クロロフラン、2-アセチル-3,4-ジクロロフラン、2-プロピオニルフラン、3-メチル-2-プロピオニルフラン、4-メチル-2-プロピオニルフラン、3,4-ジメチル-2-プロピオニルフラン、3-メトキシ-2-プロピオニルフラン、4-メトキシ-2-プロピオニルフラン、3,4-ジメトキシ-2-プロピオニルフラン、3-クロロ-2-プロピオニルフラン、4-クロロ-2-プロピオニルフラン、3,4-ジクロロ-2-プロピオニルフラン、メチル 2-プロイックアセテート、エチル 2-プロイッ

クアセテートなどが挙げられる。特に、2-アセチルフランが好ましい。

【0016】

式(II)で示される化合物としては、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、4-メチルベンジルクロリド、4-メチルベンジルブロミド、4-メトキシベンジルクロリド、4-メトキシベンジルブロミド、4-フロオロベンジルクロリド、4-フロオロベンジルブロミド、4-クロロベンジルクロリド、4-クロロベンジルブロミド、3-メチルベンジルクロリド、3-メチルベンジルブロミド、3-メトキシベンジルクロリド、3-メトキシベンジルブロミド、3-フロオロベンジルクロリド、3-フロオロベンジルブロミド、3-クロロベンジルクロリド、3-クロロベンジルブロミドなどが挙げられる。特に、4-フルオロベンジルクロリド、4-フルオロベンジルブロミドが好ましい。

【0017】

ルイス酸としては、塩化亜鉛( $ZnCl_2$ )、塩化鉄(III)( $FeCl_3$ )、塩化アルミニウム( $AlCl_3$ )、 $BF_3 \cdot ether$ などが挙げられる。特に、塩化亜鉛が好ましい。

反応溶媒は、用いなくてもいいが、用いる場合は、水、二硫化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルムなどが好ましい。特に、水、塩化メチレンが好ましい。反応溶媒として塩化メチレンを用いた場合、反応生成物である式(III)で示される化合物はルイス酸との塩を形成し、その塩が反応溶媒中に結晶として析出するので、ろ取して、水に再溶解し、有機溶媒で抽出することにより、高純度の式(III)で示される化合物を製造することができる。

反応温度は、 $-50 \sim 150^\circ C$ 、好ましくは、 $0 \sim 100^\circ C$ である。

反応時間は、1~48時間、好ましくは、1~24時間である。

【0018】

第2工程

2-アセチル-5-ベンジルフラン誘導体から1-[5-ベンジルフラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン誘導体を製造する工程である。式(III)で示される化合物において、 $R^3$ がメチルである場合に本工程を用いる。

## 【0019】

式 (III) で示される化合物としては、2-アセチル-5-ベンジルフラン、2-アセチル-5-(4-メチルベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-メトキシベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-クロロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-メチルベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-メトキシベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-フルオロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-クロロベンジル)フランなどが挙げられる。特に、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フランが好ましい。

## 【0020】

式 (V) で示される化合物としては、2-トリチル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル、1-トリチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステルなどが挙げられる。特に、1-トリチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-トリチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステルが好ましい。

## 【0021】

保護基 (Q) としては、メトキシメチル、ジアルコキシメチル、*t*-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、トシル、トリチル、アリル、ホルミルなどが挙げられる。脱保護は、酸性条件下で行えばよい。

脱離基 (L) としては、アルコキシ (メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*t*-ブトキシ、ビフェニルメトキシなど)、ヘテロアリアル (イミダゾリル、テトラゾリル)、ニトリルなどが挙げられる。特にメトキシ、エトキシが好ましい。

塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどが挙げられる。特に、リチウムビストリメチルシリルアミドが好ましい。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられる。特に、テトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は、 $-100 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

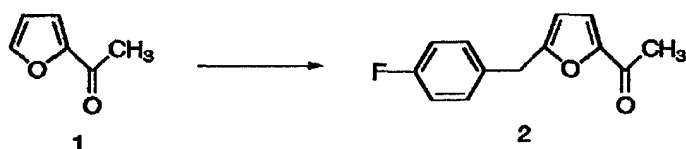
反応時間は、1～48時間、好ましくは、1～24時間である。

【0022】

【実施例】

実施例-1

【化17】



実施例-1-1

2-アセチルフラン 19.71 g (0.18 mol)の塩化メチレン溶液 (120 ml)に4-フルオロベンジルクロリド 42.9 ml (2.0 eq)、塩化亜鉛 36.6 g (1.5 eq)を加え、12時間還流反応した。析出した結晶をろ別、塩化メチレンで洗浄した。この物を水にて溶解、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、希重曹水で洗後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残留物をn-ヘキサンより再結晶して2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン16.4 g (42 %)を得た。融点 $27-29^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3) : 2.43 (\text{s}, 3\text{H}), 4.01 (\text{s}, 2\text{H}), 6.09 (\text{d}, J = 3.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.96-7.26 (\text{m}, 5\text{H})$

【0023】

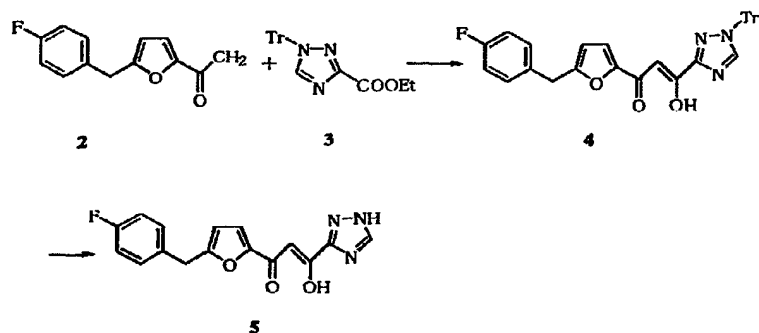
実施例-1-2

2-アセチルフラン 9.2 g (83.4 mmol)、4-フルオロベンジルクロリド 20 ml (2.0 eq)、塩化亜鉛 22.8 g (2.0 eq)の混合物を、 $25^{\circ}\text{C}$ で20時間攪拌した。(次第に析出物で攪拌は困難となる。)水に溶解して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、希重曹水で洗後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残留物を減圧下分別蒸留をして、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン 9.6 g (53 %)を得た。 $2 \text{ mmHg} / 120-125^{\circ}\text{C}$ 。

【0024】

## 実施例-2

## 【化18】



2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン 624 g (2.86 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (3.0 L) に 1.0 M Lithium bis (trimethylsilyl) amide テトラヒドロフラン溶液 5.72 L (2.0 eq) を -32~-25 °C にて加えた。同温度にて 1.5 時間攪拌した。1-Trityl-3-ethoxycarbonyl-1,2,4-triazole 1.26 kg (1.15 eq) のテトラヒドロフラン溶液 (11.2 L) を -32~-7 °C にて加えた。反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。希塩酸に反応混合物を注ぎこみ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、溶媒を減圧下濃縮してスラリー状残渣を得た。結晶をろ別、1.53 kg (95.8 %) の化合物 4 を得た。この結晶をジオキサン (7.5 L) で懸濁させ、1.5N 塩酸 2.74 L (3.0 eq) を加え、70 °C にて 1 時間攪拌した。冷却後、1.5 N 苛性ソーダ 2.74 L (3.0 eq) を加え析出した結晶をろ別した。この結晶を酢酸エチルに懸濁させ、希苛性ソーダ水溶液にて、化合物 5 を溶解させた。分液後、水溶液を濃塩酸で pH = 4 にした。析出した結晶をろ過した。この結晶をテトラヒドロフラン-エチルアルコールより再結晶して化合物 5 548 g (64 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) : 4.15 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.17 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.50 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 8.70 (brs, 1H)

【0025】

【発明の効果】

本発明により、2-アシルフラン誘導体にフリーデルクラフツ反応を行うことによって、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体を、工業的かつ商業的に製造することができる。



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体の工業的かつ商業的な製造法を提供する。

【解決手段】 2-アシルフラン誘導体にフリーデルクラフツ反応を行うことによって、2-アシル-5-ベンジルフラン誘導体を、工業的かつ商業的に製造することができるのを見出した。

【選択図】 なし

特平11-15550

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更新月日	1990年 8月23日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
氏 名	塩野義製薬株式会社